Aus der II. Medizinischen Klinik und Poliklinik der
Freien Universität Berlin im Städt. Krankenhaus Westend
Ehem. Direktor: Professor Dr. med. Gotthard Schettler

ANTILIPÄMISCHE WIRKUNG VON SAUREM HEPARIN BEI SUBLINGUALER VERABREICHUNG

INAUGURAL-DISSERTATION
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an der
Medizinischen Fakultät der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Fritz Kopitzki
aus Mohrungen (Ostpreußen)

1966

Aus der

II. Medizinischen Klinik und Poliklinik der
Freien Universität Berlin im Städt. Krankenhaus Westend
Ehem. Direktor: Professor Dr. med. Gotthard Schettler

ANTILIPÄMISCHE WIRKUNG VON SAUREM HEPARIN BEI SUBLINGUALER VERABREICHUNG

INAUGURAL-DISSERTATION
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an der
Medizinischen Fakultät der Freien Universität
Berlin

vorgelegt von

Fritz Kopitzki
aus Mohrungen (Ostpreussen)

Dekan: Professor Dr. med. Wilhelm M a ß h o f f

Referent: Professor Dr.med. Gotthard S c h e t t l e r

Korreferent: Professor Dr. med. Fritz A. P e z o l d

UNIVERSITEITSBIBLIOTHEEK - LEIDEN -

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Freien Universität Berlin

Promoviert am: 1. Juli 1966

Meinen Eltern gewidmet

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546527_0079

Die antilipämische Wirkung von saurem Heparin bei sublingualer Verabreichung

Einleitung

Die Stellung des Heparins im Fettstoffwechsel und seine therapeutische Bedeutung:

Im Jahre 1943 gelang es HAHN, durch Heparininjektionen bei Hunden lipämisches Serum zur Klärung zu bringen. Diese Versuche wurden später auch auf den Menschen ausgedehnt, wobei man die gleichen Ergebnisse erzielte. Eine Klärung lipämischen Serums trat nicht auf, wenn Heparin dem Serum in vitro zugesetzt wurde, wiederum konnte aber eine Klärung erreicht werden, wenn man dem Serum Postheparinplasma zusetzte, d.h. Plasma von einer Versuchsperson der man vorher Heparin appliziert hatte. Durch Heparin mußte also ein Faktor, der Klärfaktor, im Blute der Versuchsperson erschienen sein, der vordem nicht nachweisbar war.
KORN (1955) wies nach, daß Heparin, Heparinoide, Chondroitinsulfat B, partiell depolymerisierte Hyaluronsäure, sowie andere organische und anorganische hochpolymere Anionen einen in verschiedenen Organen präformierten Klärfaktor aktivieren oder freisetzen können.

Die Wirkungsweise dieses Klärfaktors besteht in der Spaltung der Triglyceride in freie Fettsäuren und in Glycerin. Der Klärfaktor ist also ein Ferment.

Die Konzentration des Glycerins nimmt während der Triglyceridspaltung anfangs langsamer zu als die der freien Fettsäuren, was als ein Hinweis dafür gelten kann, daß die Di- und Monoglyceride als Intermediärprodukte auftreten.
Gespalten werden nur eiweißgebundene Triglyceride. Es handelt sich beim Klärfaktor also um eine Lipoproteidlipase. Als Fettsäureacceptoren dienen die Proteine des Blutplasmas, vor allem das Albumin.

Beim Fehlen von Fettsaureacceptoren kommt die Reaktion zum Stehen.
HALL und GARDINER (1955) gelang die Trennung der von BALO und BANGA (1949) beschriebenen und entdeckten

Elastase in eine proteolytische und eine mukolytische Komponente. Dieses Ferment besitzt die Fähigkeit elastische Fasern aufzulösen. Aus dem Abbau der elastischen Fasern durch die Elastase entstehen Proteinabbauprodukte, Mukopolysaccharide und Triglyceride.
Die Triglyceride werden nun jedoch durch die Elastase in Glycerin und freie Fettsäuren gespalten. Diese lipolytische Wirkung der Elastase wird durch ein Globulin des Serums in der Aktivität gesteigert wobei gleichzeitig die proteolytische Wirkung vermindert wird.

Die Umwandlung der Elastase in ein lipolytisches Enzym geht nur in Gegenwart von sauren Mukopolysacchariden vor sich. Diese entstehen bei der Elastolyse in größere Menge. HALL (1958) kam zu der Auffassung, daß zur Entstehung des lipolytischen Enzyms nur die mukolytische Komponente der Elastase notwendig sei. Aus ihr, dem Globulin und dem sauren Mukopolysaccharid bildet sich ein Enzym, das lipämmsches Plasma ebenso klärt wie der Postheparinfaktor. Es könnte also der Elastasefaktor mit dem Postheparinfaktor, der Lipoproteidlipase identisch oder zumindest nahe verwandt sein.
Bei Heparininjektionen an Versuchspersonen und As.-Patienten und anschließender Untersuchung der Blutlipide machte man die Beobachtung, daß Lipoproteide niederer Dichte, wie sie bei der Arteriosklerose pathologisch vermehrt vorkommen können, in Lipoproteide höherer Dichte umgewandelt werden. Es wurden deshalb mögliche Beziehungen des Klärfaktors zur Arteriosklerose diskutiert. Ein strenger Beweis für oder gegen die Annahme einer Rolle des Klärfaktors bei der Entstehung einer Arteriosklerose läßt sich aber zur Zeit noch nicht erbringen (SCHÖLL).
RAYNAUD und FOURRIER (1950) berichteten von einer günstigen Wirkung des Heparins auf die allgemeine Coronarsklerose. GRAHAM und Mitarbeiter (1951) erreichten durch wöchentliche Heparingaben von 50-100 mg i.v. gute Ergebnisse.
GILBERT und NALEPSKI (1949) berichteten davon, daß Schmerzen bei frischen Herzinfarkten durch Heparininjek-

tionen zum Verschwinden gebracht werden konnten.

ENGELBERG (1956) gab in einem Zeitraum von 2 Jahren einer Patientengruppe zweimal wöchentlich 200 mg Heparin s.c., einer Kontrollgruppe Placebopräparate. Die Testgruppe umfaßte 105 Patienten, die Kontrollgruppe 117. Von 117 Personen, die mit Placebopräparaten behandelt wurden, verstarben 21 an kardiovaskulären Komplikationen (18 an einem Reinfarkt, 2 an kardialer Insuffizienz, 2 an cerebralen Insulten) 28 Personen erlitten nicht tödliche Komplikationen. Subjektive Besserung wurde bei der Heparingruppe in 50-75%, in 25-35% bei der Placebogruppe angegeben. Es zeigte sich, daß bei langfristiger Heparinbehandlung koronarkranker Patienten die Mortalität niedriger war als bei vergleichbarer Gruppe ohne Heparinbehandlung und eine deutliche Abnahme der Häufigkeit der Reinfarkte bestand. Eine weitere Beobachtung war, daß Angina-pectoris-Anfälle, die durch Fettbelastungen ausgelöst wurden, durch Heparininjektionen beendet werden konnten. Es gibt aber in dieser Hinsicht auch viele Versager und kritische Äußerungen (THURHER und NIEDERBERGER 1954, GUBSER 1956). REGAN u.a. (1961) haben mit Hilfe der Herzkatheteruntersuchung bei Menschen einen günstigen Einfluß des Heparins auf die Koronardurchblutung und die Sauerstoffaufnahme des Herzmuskels während einer Lipämie nachgewiesen.

GRAHAM und Mitarb. (1951) und CONSTANTINIDES und Mitarb. (1953) berichteten, daß eine Cholesterinfütterungsarteriosklerose im Tierversuch durch Heparinapplikation verzögert, bzw. verhindert werden konnte. HORLICK und DUFF (1954) konnten durch Tierversuche zeigen, daß eine Fütterungsarteriosklerose der Aorta durch intramuskuläre Heparininjektionen in einem Zeitraum von 12 Wochen gegenüber der Kontrollgruppe statistisch signifikant ($P < 0{,}001$) gesenkt werden konnte.

BÜRGER und GRÜTZ (1932) beschrieben das Krankheitsbild der essentiellen Hyperlipämie, dessen führendes Symptom die milchige Trübung des Nüchternserums ist und häufig mit typischen Xanthombildungen an der Haut und mit Ver-

größerungen von Milz und Leber einhergeht.
Inzwischen hat sich die Zahl der beschriebenen Fälle erheblich vermehrt.
SCHETTLER (1961) berichtet über 60 Krankheitsfälle.
Es lag nahe, neben den diätetischen Maßnahmen auch eine medikamentöse Beeinflussung des Krankheitsbildes zu suchen. BRÜGEL und SIMMER (1956) berichteten von erfolgreicher Cholinbehandlung bei einem Fall von essentieller Hyperlipämie, obwohl die Behandlung der essentiellen Hyperlipämie mit lipotropen Faktoren, wie Cholin, Methionin, Lezithin, Lipocaic im allgemeinen ebenso enttäuscht hat wie die Hormonbehandlung mit Thyroxin und Insulin (SCHETTLER 1961).
LEVER und Mitarbeiter (1954) erreichten durch Dauertropfinfusionen von 50 mg Heparin pro Tag bei einem Patienten mit ideopathischer hyperlipidämischer Xanthomatose guten Erfolg. MATRAS (1956) konnte bei zwei Patienten nach 18 Infusionen von täglich 200 mg Heparin die Blutlipide fast völlig normalisieren und Xanthome der Haut zur Rückbildung bringen. SCHETTLER (1961) gelang es durch eine Behandlung mit Depot-Thrombocid bei mehreren Patienten tumorförmige multiple Xanthome zur Rückbildung zu bringen und die Blutlipide zu normalisieren, vorher vorhandene Oberbauchkoliken und pectanginöse Anfälle verschwanden.
KLATSKIN und GORDON (1953) erhielten durch eine einmalige Heparininjektion bei der essentiellen Hyperlipämie eine deutliche Verminderung der Serumtrübung und der Neutralfette, ein sicherer Einfluß auf das Cholesterin und die Phospholipoide war nicht vorhanden.
LEVER und Mitarbeiter (1960) fanden auch einen Einfluß auf die Cholesterin- und Phospholipoidwerte.
Ein großes Hindernis bei der Durchführung der Heparintherapie ist die Notwendigkeit parenteraler Injektionen. Orale Gaben sind wirkungslos (BERKOWITZ, WOLDOW, LIKOFF, SPITZER (1961), MÖLLER (1961), DENNIG (1961), SCHETTLER (1961)).
E. WINDSOR und G.E. CRONHEIM (1961) konnten im Tierver-

such nachweisen, daß bei oraler Verabfolgung von Heparin und Heparinoiden in Verbindung mit dem Adjuvans EDTA (es handelt sich um das Natriumsalz der Äthylendiamintetraessigsäure) eine Resorption durch den Magen-Darm-Trakt möglich ist. Dabei wurde die auftretende Klärung des Serums als Index für die Resorption benutzt. So konnte nachgewiesen werden, daß mittels dieser Substanz eine bedeutende Zunahme der Resorption kläraktiver Substanzen bei den verschiedenen Tierspezies erreicht werden kann. Diese Ergebnisse konnten auch beim Menschen bestätigt werden. Auch hier wurde als Kriterium der verbesserten Resorption der Heparinoide mittels EDTA die Gerinnungszeit und die Kläraktivität benutzt. Auch zu diesem Problem hat es nicht an kritischen Stimmen gefehlt - der Zusatz von Natrium-EDTA zur Verbesserung der Resorption der Heparinoide bewegt sich in Größenordnungen, der bei chronischer Anwendung einen Einfluß auf den Mineralhaushalt, besonders auf den Calciumspiegel haben könnte.

SCARDIGLI und Mitarbeiter (1955), BONO und CORTEOVIS (1955) fanden nach sublingualer Verabreichung von Heparin bei fehlender Gerinnungshemmung Kläreffekte.

ALBRIEUX und Mitarbeiter (1957) berichteten über gute therapeutische Erfolge mit sublingualem Heparin bei Patienten mit pectanginösen Beschwerden.

FULLER (1958) fand nach Verabreichung von sublingulem Kalium-Heparin eine deutliche Klärung einer alimentären Lipämie ohne Einfluß auf die Blutgerinnung.

An 34 Versuchspersonen konnte er nachweisen, daß bei einer Standardfettmahlzeit es zu einem stetigen Anstieg der Serumtrübung nach der zweiten Stunde kommt, der nach sechs Stunden noch nicht beendet ist. Erhielt die Patientengruppe 1000-2000 I.E. sublinguales Heparin nach der Fettmahlzeit, so stieg die Serumtrübung nach der 2. Stunde langsam an, erreichte ein Maximum nach 4 Stunden, sechs Stunden nach der Fettmahlzeit fiel die Lipämie auf einen Spiegel, der halb so hoch war, wie bei den Kontrollgruppen.

SHAFTEL und SELMAN (1959) haben nach sublingualer Verabfolgung von Heparin ebenfalls Kläreffekte bei fehlender Gerinnungshemmung gesehen.
BERKOWITZ, WOLDOW, LIKOFF, SPITZER (1959) haben in ihren Versuchen mit radioaktiv markierten Fettsäuren eine günstige Wirkung von sublingualem Heparin (Clarin) auf den Fettstoffwechsel gesehen.
HIRSHLEIFER und NAYAK (1961) berichten ebenfalls von einer einschränkenden Wirkung auf die Erhöhung der Serumlipide nach einer Fettmahlzeit bei buccaler und parenteraler Verabreichung von Clarin. Eine Abhängigkeit der Wirksamkeit von der Auflösungszeit der Tablette konnte gezeigt werden.
FULLER (1960) hatte gute Erfolge bei der Behandlung von Herzinfarktpatienten mit sublingualem Heparin. Diese Ergebnisse stehen aber im Gegensatz zu denen von ZINN, FIELD und GRIFFITH (1952), ENGELBERG und Mitarbeiter (1959), HEYMANN (1961).
Sie konnten auf perlingualem Wege weder einen Einfluß auf die Blutgerinnung noch eine Klärwirkung erzielen.
HEYMANN (1961) untersuchte 40 Patienten, 25 Männer und 15 Frauen im Alter von 24-83 Jahren mit verschiedenen Krankheiten, Fettresorptionsstörungen wurden ausgeschlossen. Die Patienten erhielten eine Standardfettmahlzeit und 2000 bis 7500 I.E. Kaliumheparin sublingual. Dabei konnten die Ergebnisse von FULLER und von SHAFTEL und SELMAN, die einen Anstieg der Plasmatrübung nach 5 bis 6 Stunden nur etwa bis zur Hälfte der Kontrollwerte fanden, nicht bestätigt werden. Ein deutlicher Rückgang der optischen Dichte konnte auch mit relativ hohen Dosen nicht erreicht werden.
Nach in der Literatur mitgeteilten Beobachtungen über die Wirksamkeit von sublingualem Heparin muß man trotz vieler Einwände zu der Überzeugung kommen, daß Heparin wenigstens spurenweise resorbiert worden ist und dadurch entsprechende Ergebnisse auf die Senkung der Serumlipide erreicht werden konnte, und daß es eine Resorptionsfrage ist, um sublinguales Heparin ähnlich intravenös

appliziertem Heparin wirken zu lassen, obwohl man beide nicht direkt miteinander vergleichen kann. So wurde in den meisten bisher veröffentlichten Arbeiten kein Einfluß des sublingualen Heparins auf die Blutgerinnung gefunden.
In der vorliegenden Arbeit sollte nun untersucht werden, ob ein saures Heparin besser resorbiert würde als die bislang benutzten neutralen Heparine.
Dazu wurde ein von den Nordmarkwerken hergestelltes saures Heparin, bei dem die Carboxylgruppen als freie Säuregruppen und die Sulfatgruppen salzartig vorlagen mit reinem Natrium-Heparin, Kalium-Heparin und dem Handelspräparat CLARIN (Kalium-Heparin) im Fettbelastungstest verglichen.

Methode

Die klärungsinduzierende Wirkung der betreffenden Substanz wurde nachgewiesen durch die Senkung der Serumlipide bei alimentärer Lipämie nach Gabe der Testsubstanz. Dann wurde die nach einer Standardfettmahlzeit auftretende Lipämie mit und ohne gleichzeitige Gabe der Testsubstanz verglichen. Der Grad der lipämischen Trübung läßt sich im Photometer direkt messen. Die Trübung verhält sich gleichsinnig wie die Chylomikronenzahl und geht der Triglyceridkonzentration parallel. Die Vorteile dieser Methode sind die sehr einfache technische Ausführung, die Empfindlichkeit der Trübungsmessung (es lassen sich damit sehr kleine Unterschiede im Triglyceridgehalt des Serums gut erfassen) und die Möglichkeit, mit diesem Verfahren das Gesamtverhalten des Organismus kennenzulernen. Denn es wäre denkbar, daß durch die Testsubstanz eine Senkung des Lipidspiegels auch durch andere Mechanismen als die intravasale Lipolyse hervorgerufen werden könnte. Der Nachteil dieser Methode besteht in der erheblichen biologischen Streuung der Trübungskurven bei wiederholter Fettbelastung. Außerdem ist die lipämische Trübung eines Serums seinem Triglyceridgehalt nicht streng proportional, sondern die Abhängigkeit ist komplizierter, zudem von Individuum zu Individuum etwas verschieden und äußeren Einflüssen bei der Messung unterworfen (Temperatur, Alterung der Seren.)
Für die Auswertung war folgende Überlegung maßgebend: Die gemessenen Extinktionswerte (E) entsprechen dem Grad der Serumtrübung. Die Serumtrübung entspricht mit den oben genannten Vorbehalten der zu dem betreffenden Zeitpunkt im Serum befindlichen Triglyceridmenge. Die von der Trübungskurve eingeschlossene Fläche (Integral der Trübungskurve) ist ein Maß für die während einer Fettbelastung im Serum sichtbar werdende Triglyceridmenge. Diese Fläche errechnet sich mit hinreichender Genauigkeit als Summe der mit dem jeweiligen Zeitintervall (Δt) zur nächsten Probe multiplizierten Extinktionen (Dimen-

sion: Extinktionsstunden.)
Da das Zeitintervall von einer Messung zur anderen durchweg eine Stunde beträgt, entspricht der numerische Wert der Summe der Extinktionsstunden ($\Sigma \varepsilon \cdot \Delta t$) im vorliegenden Fall der Summe der einzelnen Extinktionen.
Diese Menge der im Blut sichtbar werdenden resorbierten Triglyceride wird durch mehrere Vorgänge bestimmt: Den Prozentsatz der Resorption im Darm, die Einströmgeschwindigkeit der resorbierten Triglyceride ins Blut und ihre Abflußgeschwindigkeit aus dem Blut und gegebenenfalls eine intravasale Klärung. Diese Faktoren dürften von Individuum zu Individuum verschieden sein, aber bei ein und derselben Versuchsperson verhältnismäßig gleich bleiben. Änderungen der sichtbar werdenden Fettmenge bei der gleichen Person durch die Testsubstanz weisen also auf eine Wirkung der Testsubstanz auf einen der genannten Faktoren hin. Da die Absolutwerte der Extinktionen bereits bei den Kontrollbelastungen von Person zu Person erheblich verschieden sind und sich demnach auch die Absolutwerte der Differenzen zwischen Kontrollbelastung und Testbelastung schwer vergleichen lassen, wurden die Differenzen in Prozent der Summe der Extinktionsstunden der Kontrollbelastung angegeben. Innerhalb der einzelnen Versuchsgruppen wurde der Mittelwert dieser Differenzen ($M = \frac{\Sigma D}{n}$) die Standardabweichung der Differenzen vom Mittelwert ($s = \sqrt{\frac{\Sigma D - M)^2}{n-1}}$) und die Standardabweichung des Mittelwertes ($s_M = \frac{s}{\sqrt{n}}$) berechnet. Die statistische Prüfung der Mittelwerte erfolgte nach der Nullhypothese mit Hilfe des Prüfquotienten $\frac{M}{s_M}$ und gibt die Wahrscheinlichkeit P an, mit der der Mittelwert zufällig von Null verschieden ist.

Durchführung

Die Fettbelastung wurde morgens an der nüchternen Versuchsperson vorgenommen. Die Abendmahlzeit am Vortage war fettarm. Während der ganzen Fettbelastung lagen die Versuchspersonen auf einem Ruhebett. Vor der Fettgabe wurde Nüchternblut aus der Armvene entnommen. Die Stan-

dardfettmahlzeit bestand in 1 g Butter pro kg Körpergewicht. Die Butter wurde auf zwei dünne Brotschnitten verteilt. Kochsalz und Wasser waren nach Belieben erlaubt. Eine Stunde nach Ende der Fettmahlzeit erfolgte die zweite Blutabnahme, die weiteren nach der 2., 3., 4., 5. und 6. Stunde.

Das Blut wurde bis zur vollständigen Gerinnung und Retraktion des Blutgerinnsals im Kühlschrank aufbewahrt, dann bei 3000 U/min (1000 g) kurz zentrifugiert und das Serum abpipettiert. Die Trübung wurde als Extinktion bei Wellenlänge 691, Schichtdicke d = 10 mm, Temperatur 25 Grad Celsius im Spektralfotometer (ZEISS) gemessen. Bei den Testbelastungen wurden sofort nach der Fettmahlzeit zwei Tabletten zu je 1500 I.E. Heparin gegeben. Die Tabletten wurden unter die Zunge gelegt, dort lösten sie sich während einer viertel Stunde vollständig auf. Die Versuchspersonen wurden angewiesen, so wenig wie möglich zu schlucken. Eine Stunde später wurden nochmals zwei Tabletten zu je 1500 I.E. verabreicht. Die Versuchspersonen erhielten also insgesamt 6000 I.E. Heparin.

Um die Streuung der Ergebnisse möglichst klein zu halten, wurden die Fettbelastungen mit und ohne Testsubstanz unter denselben äußeren Bedingungen an derselben Versuchsperson im Abstand von etwa einer Woche durchgeführt. Bewertet wurde die Differenz zwischen Fettbelastung mit Testsubstanz (Testbelastung) und Fettbelastung ohne Testsubstanz (Kontrollbelastung).

Geprüft wurden die Präparate

1. Kalium-Heparin (Clarin)
2. Kalium-Heparin (Nordmark)
3. Natrium-Heparin (Nordmark)
4. Saures Natrium-Heparin (Nordmark)

Ergebnisse

Die Ergebnisse der Fettbelastungen sind in den Abbildungen 1 - 7 dargestellt.

Tabelle 1

Die einzelnen Spalten enthalten von links nach rechts:

A. Die Testsubstanz
B. Das Kennzeichen der Versuchsperson
C. Das Geschlecht G
D. Die klinische Diagnose
E. Das Alter in Jahren
F. Die Summe der Extentionsstunden der Kontrollbelastung
G. Die Summe der Extinktionsstunden der Testbelastung
H. Die Differenz in Prozent bezogen auf die Kontrollbelastung als 100 % (D)
I. Den Mittelwert dieser Differenzen innerhalb der einzelnen Versuchsgruppen M_x
J. Die Standardabweichung des Mittelwertes s_M
K. Das Ergebnis der Signifikanzberechnung P

Nr.	G.	Klin.Diagn.	A.	$(\Sigma\, \varepsilon \cdot \Delta t)_K$	$(\Sigma\, \varepsilon \cdot \Delta t)_T$	D%	M%	$S_{M\%}$	P
1	M	ges.	25	2,749	3,246	18,08			<0,100
2	M	ges.	23	3,150	3,600	14,29			>0,050
3	M	ges.	24	2,036	2,170	6,58	6,87	4,22	
4	M	ges.	25	3,244	3,232 -	0,37			
5	M	ges.	23	2,314	2,216 -	4, 24			
1	M	ges.	25	2,749	2,987	8,65			<0,150
4	M	ges.	25	3,244	3,154 -	2,77			>0,100
5	M	ges.	23	2,314	3,678	58,88	15,73	10,98	
6	M	Hypert.	55	2,006	2,108	5,05			
7	M	Ulc.crur.	75	1,959	2,133	8,85			
1	M	ges.	25	2,749	2,951	7,38			<0,100
8	M	Hypert.	66	2,088	2,859	36,92			>0,050
9	M	ges.	25	2,927	3,346	14,32	11,55	7,09	
4	M	ges.	25	3,244	3,393	4,59			
10	M	Lungenca.	62	2,488	2,352 -	5,45			

11	M	Lungen-Tbc	53	4,050	2,352	-	41,93		
12	M	ges.	31	2,658	2,530	-	4,82		< 0,0005
1	M	ges.	25	2,749	1,762	-	35,90		
13	M	Lungen-Tbc	41	3,920	3,323	-	15,23		
14	M	ges.	23	3,430	3,336	-	2,72		
15	F	Lymphkn.-Tbc	20	4,048	2,467	-	38,75		
16	M	ges.	24	3,045	2,466	-	19,01 - 21,64	4,140	
17	M	ges.	24	4,263	3,178	-	25,45		
18	M	Lungen-Tbc	46	6,295	4,631	-	26,43		
19	M	Lymphogr.	48	4,785	3,768	-	21,39		
20	M	ges.	26	4,278	4,002	-	6,45		

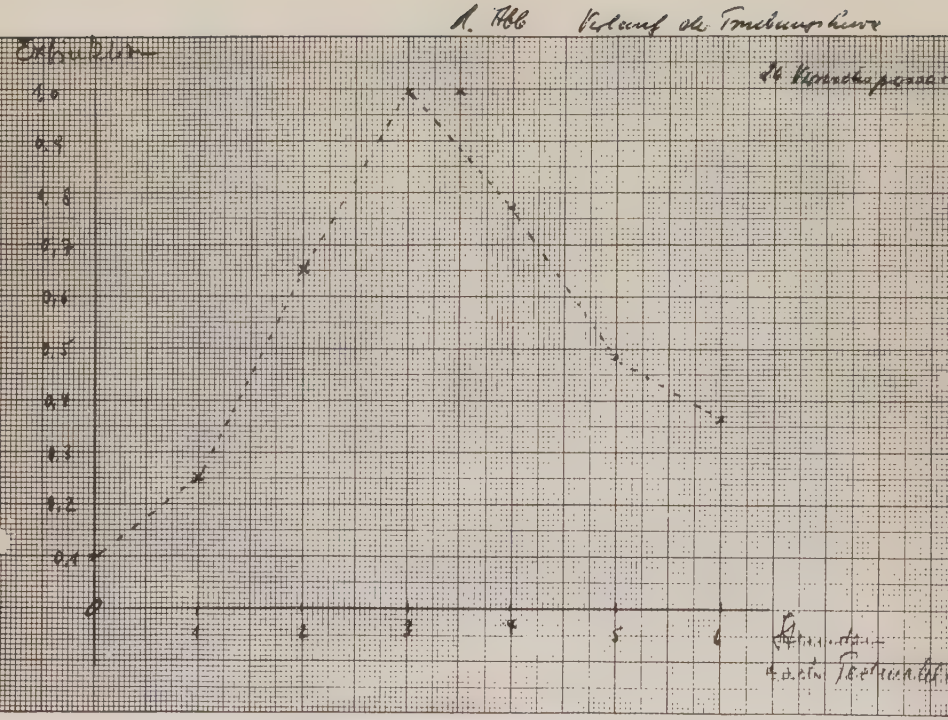


Abb. 1 zeigt den durchschnittlichen Ablauf der Kontrollbelastungen bei 26 Versuchspersonen. Bei einer Fettbelastung von 1 g Butter pro kg Körpergewicht kommt es zu einem langsamen Anstieg der Trübungswerte, die maximalen Werte werden in der 3. Stunde erreicht, danach fallen die Werte wieder ab, ohne jedoch den Ausgangswert zu erreichen.

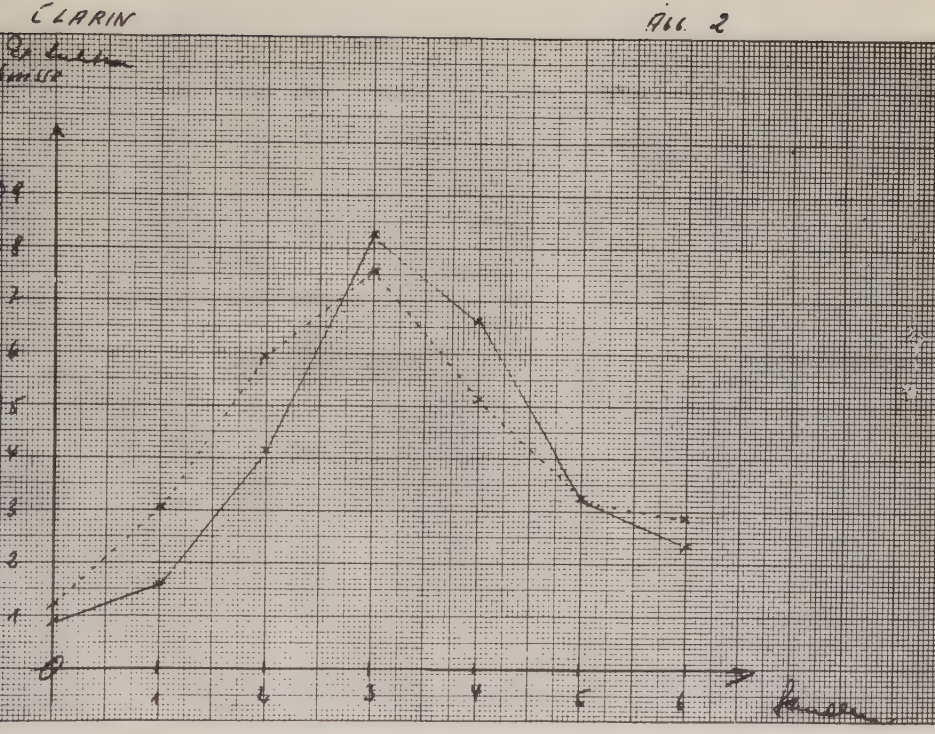


Abb. 2 zeigt die durchschnittlichen Werte der Kontroll- und Testbelastungen mit Clarin an 5 Versuchspersonen. Eine deutliche Senkung der Werte der Testbelastungen gegenüber den Kontrollen ist nicht zu verzeichnen.

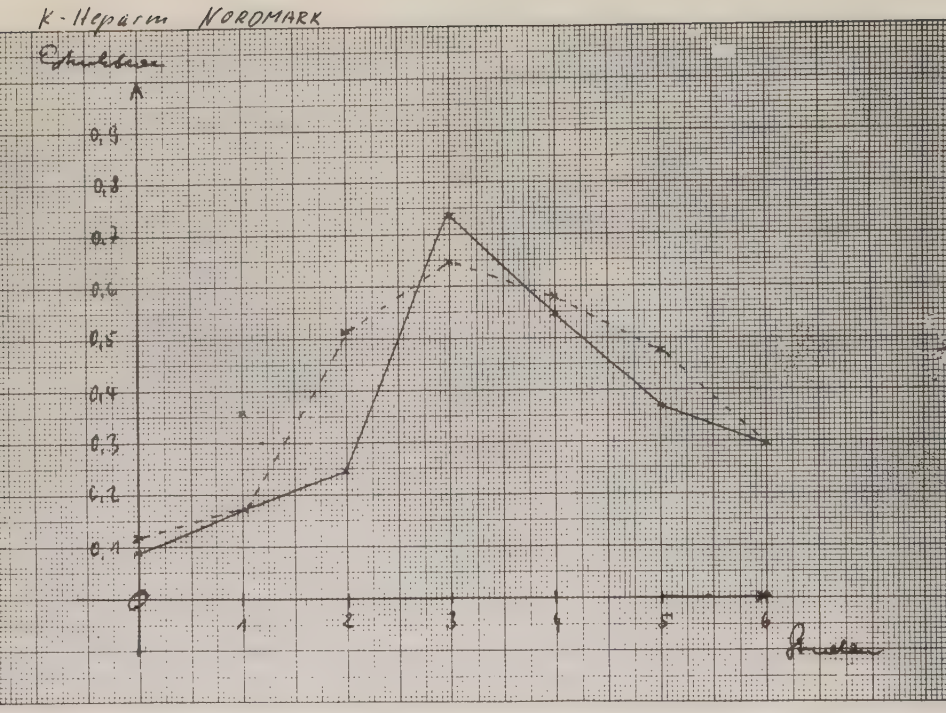


Abb. 3 zeigt die durchschnittlichen Werte der Kontroll- und Testbelastungen mit Kalium- Heparin Nordmark an 5 Versuchspersonen. Die maximalen Trübungen wurden in der 3. Stunde gemessen. Eine Senkung der Extinktionswerte der Testbelastung gegenüber den Kontrollen ist nicht zu verzeichnen.

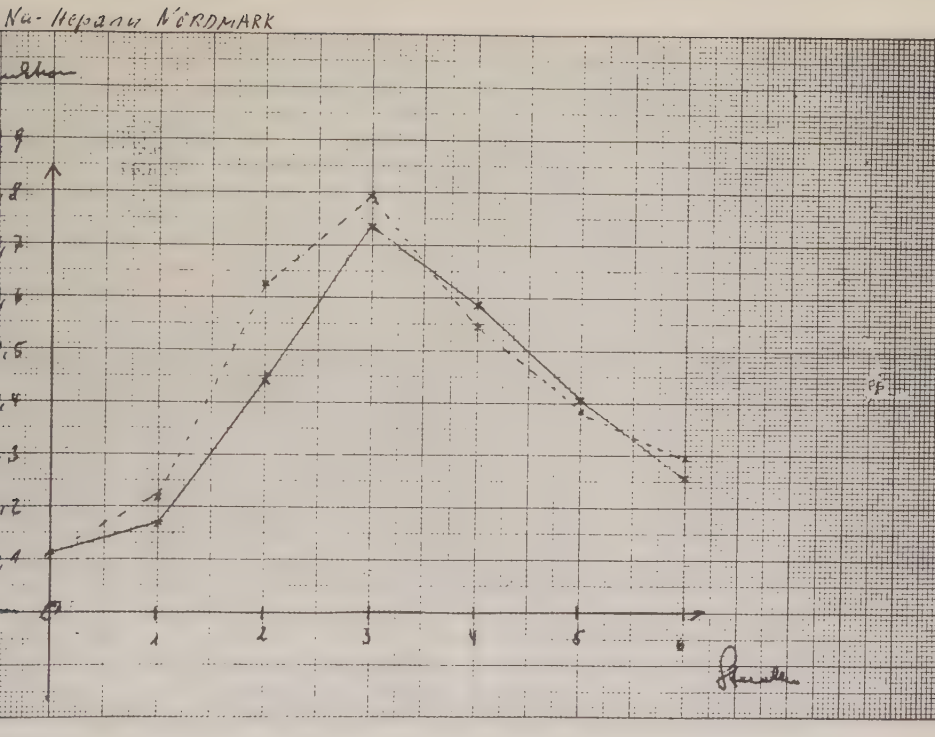


Abb.4 zeigt die durchschnittlichen Werte der Kontroll- und Testbelastungen mit Natrium- Heparin Nordmark an 5 Versuchspersonen. Die Werte der Testbelastungen liegen zum Teil über denen der Kontrollen.

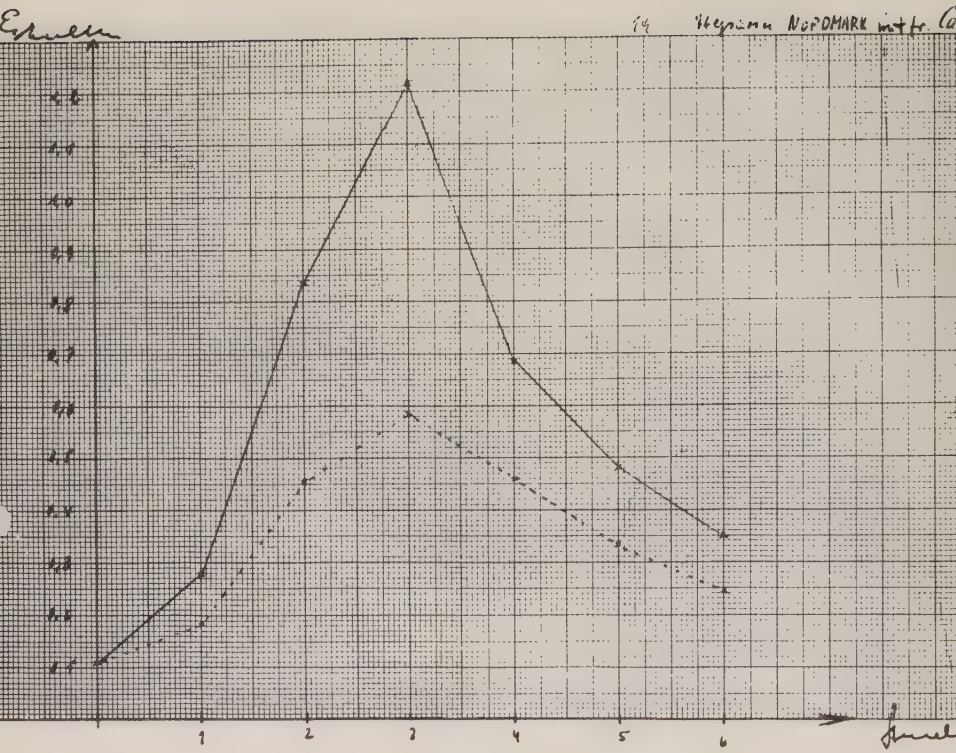


Abb 5 zeigt die durchschnittlichen Werte der Kontroll- und Testbelastungen mit Heparin Nordmark mit freien Carboxylgruppen an 11 Versuchspersonen. Hier ist ein deutlicher Unterschied im Verlauf der Kurven der Kontroll- und Testbelastungen zu verzeichnen. Die maximalen Trübungswerte wurden auch hier in der 3. Stunde nach der Fettmahlzeit gemessen, jedoch sind die Werte der Testbelastung deutlich niedriger .

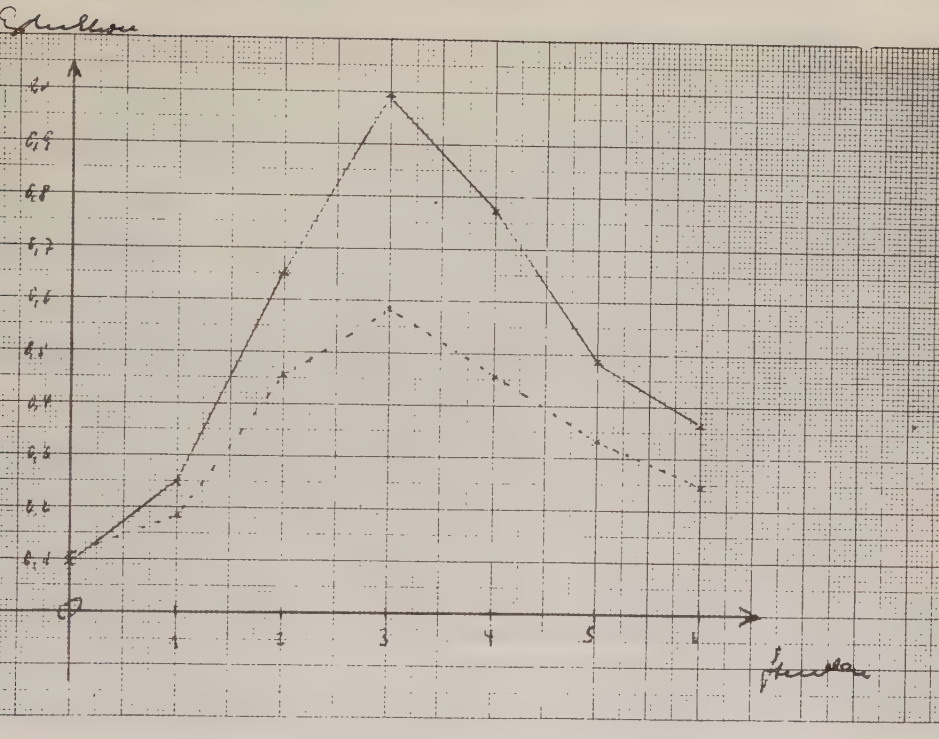
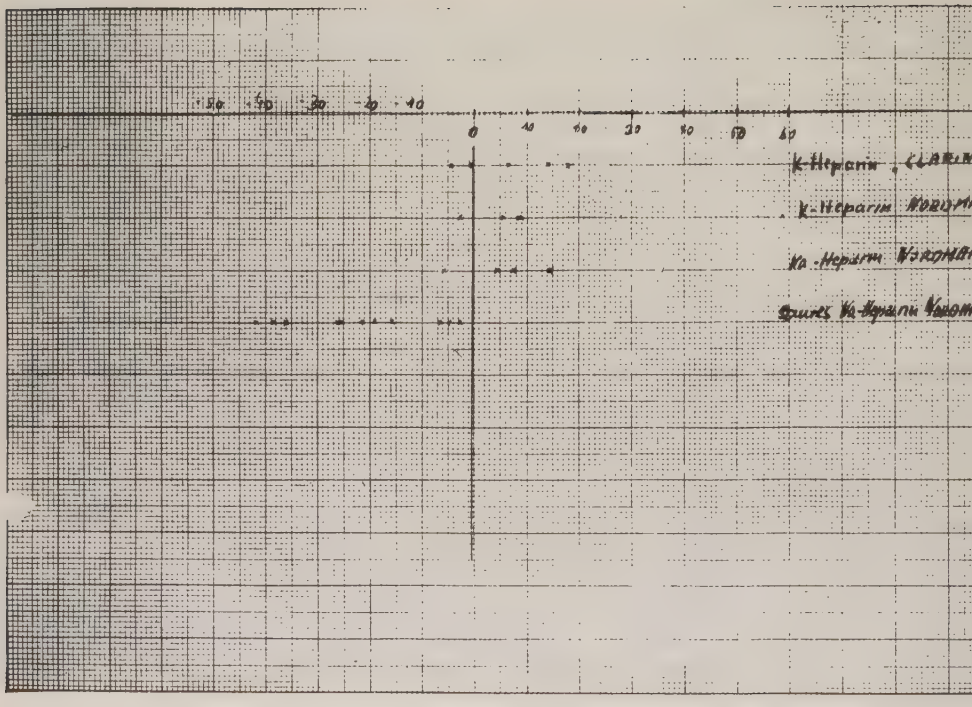


Abb. 6 stellt den Verlauf der durchschnittlichen Werte der Kontrollbelastungen an 26 Versuchspersonen und den Verlauf der Testbelastung an 11 Versuchspersonen mit saurem Natrium- Heparin dar.



Die Abb. 1 zeigt, dass allein beim sauren Natrium-Heparin die alimentärlipämische Trübung im Mittel gesenkt wird.

Die Tabelle 1 zeigt die Ergebnisse der Fettbelastungen, wie aus ihr zu ersehen ist, ist die Senkung der Trübung durch saures Natrium-Heparin Nordmark statistisch signifikant ($P = < 0{,}0005$)
Die Abbildung 1 zeigt den durchschnittlichen Trübungsablauf bei den Fettbelastungen bei 1 g Butter pro kg Körpergewicht unter gleichen äußeren Bedingungen. Es konnte gezeigt werden, daß in der 3. Stunde nach der Fettmahlzeit die stärkste Trübung erreicht wird. Die Werte fallen nach dieser Zeit dann wieder ab, ohne den Ausgangspunkt zu erreichen. Die Abbildungen 2 bis 4 zeigen den durchschnittlichen Verlauf der Kontroll- und Testbelastungen mit den Präparaten Kalium-Heparin (Clarin), Kalium-Heparin Nordmark und Natrium-Heparin Nordmark. Ein wesentlicher Unterschied im Trübungsablauf zwischen Kontroll- und Testbelastungen ist nicht zu verzeichnen.
Die Abbildung 5 zeigt den durchschnittlichen Trübungsablauf der Kontroll- und der Testbelastung mit saurem Natrium-Heparin Nordmark. Die maximalen Trübungswerte liegen auch hier in der 3. Stunde nach Beendigung der Fettmahlzeit, jedoch erreichen die Trübungswerte der Testbelastung nur etwa die Hälfte der Kontrollbelastung.

In Abbildung 6 wird der Verlauf der durchschnittlichen Werte der Kontrollbelastungen an 26 Versuchspersonen mit dem Verlauf der Testbelastungen mit saurem Natrium-Heparin Nordmark verglichen an 11 Versuchspersonen. Auch hier liegen die Werte der Testbelastung deutlich unter den Kontrollen. Die Abbildung 7 zeigt die prozentualen Abweichungen der Testbelastungen von den Kontrollbelastungen. Dabei ist die oben beschriebene Berechnung der Summe der Extinktionsstunden und ihrer Differenzen angewandt worden. Jeder Punkt entspricht der prozentualen Differenz zwischen den Gesamtextinktionen der Testbelastung und der Kontrollbelastung, bezogen auf die Kontrollbelastung als 100%. Die Abbildung zeigt, daß allein beim sauren Natrium-Heparin Nordmark die alimentär lipämische Trübung im Mittel gesenkt wird. Alle anderen Mittelwerte liegen sogar höher als die der Kontrollen.

Diskussion

Es wurde die klärungsinduzierende Wirkung einer Substanz durch den Nachweis einer Serumlipidsenkung bei alimentärer Lipämie nach Gabe der entsprechenden Testsubstanz geprüft. Die nach einer Standardfettmahlzeit auftretende Lipämie ohne und mit Testsubstanz wurde verglichen. Diese Methode wurde auch von FULLER (1958), SELMAN (1959), HIRSHLEIFER und NAYAK (1961) angewandt. Der Vorteil liegt in der einfachen technischen Durchführung und in der hohen Empfindlichkeit (SCHÖLL, 1963). Die Empfindlichkeit chemischer Methoden ist nicht wesentlich größer. Der Nachteil der Methode liegt in der erheblichen biologischen Streuung der Trübungskurven trotz Standardfettmahlzeit und gleichen äußeren Bedingungen. Es besteht außerdem keine strenge Proportionalität zwischen der lipämischen Trübung eines Serums und seines Triglyceringehaltes, die Abhängigkeit ist komplizierter und von Individuum zu Individuum etwas verschieden. So ist es denkbar, daß eine Senkung des Lipidspiegels auch durch andere Faktoren z.B. durch Resorptionshemmung der Fette bei Verabreichung entsprechender Substanzen als durch intravasale Lipolyse hervorgerufen werden könnte, die bei einem invitro-Test nicht erfaßt werden könnte. Auf diese Faktoren haben auch ENGELBERG (1959), BERKOWITZ, WOLDOW, LIKOFF und SPITZER (1959), HIRSHLEIFER (1961), BIANCANI (1961) hingewiesen.
ENGELBERG (1959) hat nach Gabe von Clarin an 21 Patienten nur bei drei eine deutliche Wirkung gefunden, sechs zeigten eine angedeutete und zwölf keine Reaktion. Er weist besonders darauf hin, daß die Gabe von Heparin als Tablette in Verbindung mit mucinhaltigen Substanzen ein Resorptionshindernis bei den Fettbelastungen darstellt und daß dadurch eine Senkung des Fettspiegels durch intravasale Klärvorgänge vorgetäuscht werden könnte. Eine Resorption von 20 % des gegebenen sublingualen Heparins, wie von italienischen Autoren angegeben (SALVINII und SCARDIGLI und ARADAS 1956), konnte von

ihm nicht bestätigt werden. BERKOWITZ, WOLDOW, LIKOFF und SPITZER (1961) konnten bei ihren Versuchen bei vergleichenden Gaben von sublingualem Heparin und Heparin intravenös und Standardfettmahlzeit keine eindeutigen Ergebnisse beim sublingualen Heparin erreichen. Sie erhielten zwar Ergebnisse, die sich mit denen bei intravenös verabreichtem Heparin vergleichen ließen, es gab aber auch viele Versager.
Sie gaben eine Fettmahlzeit bestehend aus einer Olemulsion (gegeben wurde 1 ml/kg Körpergewicht). Die durchschnittliche Trübung erreichte bei den Kontrollgruppen ihr Maximum in der 5. Stunde nach der Fettmahlzeit, danach kam es zu einem langsamen aber deutlichen Abfall.

SHAFTEL und Mitarbeiter (1961) erhielten bei ihren Versuchen mit Clarin ebenfalls einen durchschnittlichen Trübungsablauf mit einem Maximum in der 5. Stunde, die gefundene Klärwirkung hatte ihr Maximum in der 4. Stunde nach der Fettmahlzeit. Die Fettmahlzeit bestand aus einer Fettemulsion, Eigelb, Lecithin und Glycerin. Die gefundene optimale Wirkdosis lag bei 1500 I.E. Heparin, das 1/2 Stunde nach der Fettmahlzeit gegeben wurde. Ein Einfluß auf die Blutgerinnung wurde nicht gefunden.
Sie kamen auch zu dem Ergebnis, das jede Versuchsperson individuell auf die Verabreichung von sublingualem Heparin reagierte. Eine statistische Sicherung dieser Ergebnisse liegt jedoch nicht vor.
BIANCANII (1961) berichtete über gute Erfolge in der Langzeitbehandlung von Arteriosklerosepatienten (klinisch gesicherte Fälle) mit sublingualem Heparin. Untersucht wurden nur Patienten mit erhöhten Cholesterin- und Blutlipiden.
Er gab 2000 I.E. Heparin, das Maximum der Wirkung wurde in der 2. Stunde nach Heparingabe erreicht, nach 4 Stunden wieder die Ausgangswerte gefunden. Ein Einfluß auf die Blutgerinnung wurde nicht gefunden. Nach BIANCANII gibt es auch Untersuchungen, in denen eine Resorption von Heparin durch den Dünndarm unter günstigsten Bedin-

gungen (z.B. geeigneter pH-Wert) für möglich gehalten wird. Nebenwirkungen von sublingualem Heparin wurden von BIANCANII nicht gefunden.
HIRSHLEIFER und Mitarbeiter (1961) berichteten bei Versuchen mit Clarin und einer Standardfettmahlzeit, bestehend aus Sahne und weichgekochten Eiern, von sehr individuellen Verlaufsformen der Trübungskurven. Sie konnten bei einigen Patienten nur eine geringe und sehr kurze Erhöhung der Gesamtlipide erreichen und kamen zu der Auffassung, daß es lipidlabile und lipidstabile Patientengruppen geben müsse. Zu den Lipidstabilen wurden alle die Patienten gezählt, die nach der Fettmahlzeit nur geringe Erhöhung der Gesamtlipide aufweisen konnten, zu den Lipidlabilen die, die einen durchschnittlichen (2 1/2 bis 5 Stunden anhaltende deutliche Erhöhung der Gesamtlipide) Trübungsablauf hatten.
Sie weisen auch auf einen möglichen Zusammenhang des sublingual gegebenen Heparins zwischen Auflösungszeit und Wirkungsweise hin. Lag die Auflösungszeit der Clarintablette unter 10 Minuten, so lag die maximale Wirkung bei 150 Minuten, bei Auflösungszeiten über 15 Minuten bei 300 Minuten. HIRSHLEIFER und NAYAK wiesen auch darauf hin, daß die einfache Methode der Trübungsmessung nicht genau ist, da die Triglyceride in ihrer Gesamtheit nicht erfaßt werden könnten, sie ziehen chemische Methoden zur Bestimmung der Gesamtlipide der einfachen Trübungsmessung vor.
Um möglichst physiologische Verhältnisse zu haben wurde in der vorliegenden Arbeit zum Unterschied von FULLER und HIRSHLEIFER, die eine alimentäre Lipämie durch Fettemulsionen erreichten, Butter benutzt. Drei Stunden nach Beendigung der Fettmahlzeit wurde im Durchschnitt die maximale Trübung gemessen. FULLER berichtet, daß bei seinen normalen Fettbelastungen nach 6 Stunden der Gipfel noch nicht erreicht wurde, wahrscheinlich liegt dies an der Art der verwendeten Fettemulsion und weist auf einen unphysiologischen Resorptionsvorgang hin.
Ein Trübungsmaximum in der 3. Stunde kommt einem physiologischen Resorptionsvorgang wohl am nächsten.

In der vorliegenden Arbeit konnte ein Einfluß von sublingualen Gaben von Natrium- oder Kalium-Heparin auf den Ablauf einer alimentären Lipämie nicht nachgewiesen werden. Zu dem gleichen Ergebnis kamen auch ZINN, FIELD und GRIFFITH (1952), ENGELBERG und Mitarbeiter (1959), HEYMANN (1961).

Das Ergebnis steht in Gegensatz zu denen von SCARDIGLI und Mitarbeiter (1955), FULLER (1958), SHAFTEL und SELMAN (1959), HIRSHLEIFER und NAYAK (1961).
Im Gegensatz zu den Präparaten Natrium-Heparin Nordmark, Kalium-Heparin Nordmark, und CLARIN (Kalium-Heparin) wurde beim sauren Natrium-Heparin Nordmark eine statistisch signifikante Wirkung auf die Senkung der alimentären Lipämie gefunden. Über den genauen Wirkungsmechanismus des Präparates kann zur Zeit nichts Endgültiges gesagt werden. Weitere Arbeiten darüber stehen zur Zeit noch aus.

Zusammenfassung

Bei sublingualen Gaben von Natrium- oder Kalium-Heparin konnte in Fettbelastungsversuchen kein Einfluß auf den Ablauf einer alimentären Lipämie nachgewiesen werden. Erstmalig geprüft wurde saures Natrium-Heparin Nordmark (Natrium-Heparin mit freien Carboxylgruppen). Die lipämische Trübung bei Fettbelastungen war nach sublingualer Gabe von 6000 I.E. saurem Natrium-Heparin um durchschnittlich 22% niedriger als bei den Kontrollbelastungen.
Der Unterschied ist signifikant. Nebenwirkungen wurden nicht beobachtet.

Literaturverzeichnis

ALBRIEUX, A. S., F. De ROCCA und E. C. ESTEFAN: Uso de la heparina por via oral en el tratamiento y prevencion de la arteriosclerosis.
Dia med (B. Air) 29, 26 (1957)

BALO, J. und J. BANGA: Die Zerstörung der elastischen Fasern der Gefäßwand.
Schweiz. Ztschr. Path. 12, 350-362 (1949)

BERKOWITZ, D., W. LIKOFF, and J.J. SPITZER: The effect of sublingual heparin on lipid partition and radioactive fat tolerance.
Clin. Res. 7, 255-256 (1959)

BERKOWITZ, D., A. WOLDOW, W. LIKOFF and J.J.SPITZER: The effect of heparin on the serum triglyceride and radioactive fat tolerance.
Angiology 12, 139-143 (1961).

BIANCANI, G.: The effect of sublingual heparin on lipoprotein distribution in atherosclerosis.
Angiology 12, 119-123 (1961)

BRÜGEL, E. und H. SIMMER: Erfolgreiche Cholintherapie bei einem Fall von essentieller Hyperlipämie.
Dtsch. Arch. klin. Med. 202, 739 (1956)

BÜRGER, M. und O. GRÜTZ: Über hepatosplenomegale Lipoidose mit xanthomatösen Veränderungen in Haut und Schleimhaut.
Arch. Dermat. 166, 542 (1932)

CONSTANTINIDES, P. and G. SZASZ and F. HARDER: Retardation of atheromatosis and adrenal enlargement by heparin in the rabbit. Arch. Path. 55, 36-45 (1953)

DENNING: Lehrbuch der Inneren Medizin,
Georg Thieme (1961)

ENGELBERG, H.: Heparin in acute myocardial infarction: observations indicating the potential adavntages of using it as the sole anticoagulant in therapy.
J. Amer. med. Ass. 91, 327-331 (1959)
Buccal and sublingual administration of heparin potassium (Clarin). J. Amer. med. Ass. 169, 13228-1325 (1959)

ENGELBERG, H., R. KUHN and M. STEINMANN: A controlled study of the effects of intermittent heparin therapy on the course of human coronary atherosclerosis.
Circulation 13, 489-497 (1956)

FULLER, H.L.: Sublingual heparin in hyperlipemia.
Angiology 9, 311-313 (1958)
Effect of sublingual heparin on lipemia clearing and on recurrence of myocardial infarction.
Angiology 11, 1-7 (1960)

GILBERT, N.C. und L.A. NALIFSKI: The effect of heparin and dicumarol in increasing coronary flow volume.
J. Laborat. Clin. Med. 34, 797 (1949)

GRAHAM, D.M., T.P. LYON, J.W. COFMAN, H.B. JONES, A. YANKLEY, J. SIMMONTON and S. WHITE: Blood lipids and human atherosclerosis. II. The influence of heparin upon lipoprotein metabolism. Circulation 4, 666-673 (1951)

GUBSER: Zur Heparinbehandlung der Angina pectoris.
Med. 1190-1192 (1956)

HAHN, P.F.: Abolishment of alimentary lipemia following injection of heparin. Science 98, 19-20 (1943)

HALL, D.A. und J.E. GARDINER: The reaction between elastase and elastic tissue. II. Preparation and properties of the enzyme. Biochem. J. 59, 465-470 (1955)
HALL, D.A. BIOCHEM. J.-59-70, 1958

HEYMANN, W.: Zur langfristigen Heparinbehandlung der Arteriosklerose und der essentiellen Hyperlipämie. Internist 2, 14o-154 (1961)

HIRSHLEIFER, I. and R. NAYAK: Lipemia clearing effect of bucally administered heparin-potassium (Clarin). Amer.J.med. Sci. 241, 645-649 (1961)

HORLICK, L. und DUFF, G.L.: Heparin in experimental cholesterol atherosclerosis in the rabbit. Am. Arch. Path. 57, 417 (1954)

KLATSKIN, G. und M. GORDON: Amer. J. Med. 12, 3 (1953)

KORN, E.D. und T.W. QUIGLEY: Studies on lipoprotein lipase of rat heart and adipose tissue. Bioch. biophysica acta 18, 143-145 (1955)

LEVER, W.F., F.A.J. SMITH und N.A. MURLEY: Idiopathic hyperlipemia and primary hypercholesteremic xanthomatosis.
J. In. Dermat. 22, 33 (1954)
Prim. hypercholesterolemia and idiopathic hyperlipemia. South. Med. J. 53, 454 (196o)

MATRAS, A. Hyperlipämische Xanthomatosen und ihre Behandlung mit Heparin. Arch. klin. exper. Dermat. 2o3, 5o3, (1956)

MÜLLER: Pharmakologie, Benno Schwabe, (1961)

RAYNAUD, R. und A. FOURRIER: Angine de poitrine et goutte.
Alger. med. 54, 139 (1950)

REGAN, T.J., K. BINAK, S. GORDON, V. de PALO and H.K. HELLEMS: Myocardial blood flow and oxygen consumption during postprandial lipemia and heparin-induced lipolysis.
Circulation 23, 55-63 (1961)

SCARDIGLI, G., L. SALVINI und A. ARDAS: Labsorption de l'heparine par voie sublinguale. Presse med. 63, 1140 (1955)

SCHETTLER, G.: Arteriosklerose. Stuttgart: Georg Thieme 1961

SCHETTLER, G., M. EGGSTEIN und H. JOBST: Essentielle Hyperlipämie
Dtsch. med. Wschr. 83, 1-12 (1958)

SCHÖLL, H.: The clearing factor and atherosclerosis. J. atheroscler. Res. 2, 242-251 (1962)
Optische Methoden zur Klärfaktorbestimmung. Bibl. haemat. (Basel), Fasc. 15, 16-24 (1963)

SHAFTEL, H.E. and E. PADERNACHT: The effect of continued administration of sublingual heparin on the fat tolerance test.
Angiology 12, 4 (1961)

SHAFTEL, H.E., and D. SELMAN: The effect of sublingual heparin on hyperlipemic serum. Angiology 10, 131-133 (1959)

THURNHERR, A. und W. NIEDERBERGER: Neuere Auffassung über Ätiologie und Therapie der Atherosklerose unter besonderer Berücksichtigung von Heparin. Schweiz. med. Wschr. 84, 285-290 (1954)

WINDSOR, E. und G.E. CRONHEIM: Gastro-intestinal absorption of heparin and lymphatic heparinoids. Nature 190, 263-264 (1961)

ZINN, W.J., J.B. FIELD und G.C. GRIFFITH: Effect of heparin and treburon in postprandial hyperlipemia. Proc. Soc. Exper. Biol. Med. 80, 276 (1952)

Herrn Professor Dr. med. Gotthard Schettler
danke ich für die freundliche Unterstützung,
die er mir bei meiner Arbeit gewährt hat.

Lebenslauf

Am 28.12.1937 wurde ich in Mohrungen/Ostpreußen geboren, besuchte die Grundschule in Dedelow/Falkenhagen von 1948-1953. Im Jahre 1957 legte ich an der Oberschule in Prenzlau die Reifeprüfung ab.

Bis zum Jahre 1960 besuchte ich die med. Fakultät der Humboldt-Universität zu Berlin, wo ich auch das Physikum bestand. Danach studierte ich an der Medizinischen Fakultät der Freien Universität Berlin und bestand 1963 das Medizinische Staatsexamen.

Nach meiner Tätigkeit als Medizinalassistent auf der Internen Abteilung des Krankenhauses "Waldfriede" Berlin-Zehlendorf, der Chirurgischen Abteilung des Städtischen Humboldt-Krankenhauses, Berlin-Reinickendorf und an der Universitäts-Hautklinik Bonn bin ich zur Zeit auf der geburtshilflich-gynäkologischen Abteilung des Krankenhauses "Waldfriede" als Medizinalassistent tätig.